

Dođum Kilosu Ýle Ýnsülin, IGF-I ve II, IGFBP-3 Düzeyleri Arasýndaki Ýlipki

THE RELATION BETWEEN BIRTH WEIGHT AND INSULIN, IGF-I, AND-II, IGFBP-3 LEVELS

Serap SEMİZ*, Mustafa TUNGA**, Nihal OYGÜR***, Sema AKÇURİN****, İffet BİRCAN*****

* Uz.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji BD,

** Arş.Gör.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** Doç.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan BD,

**** Doç.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji BD,

***** Prof.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji BD, ANTALYA

Özet

Bu çalışma, doğum ağırlıkları gestasyonel yaşlarına göre uygun (Normal doğum ağırlıklı-NDA) ve fazla (Fazla doğum ağırlıklı-FDA) olan bebeklerde, doğum kilosu ile fetal büyümede rolü olduğu bildirilen insülin, insülin-benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), insülin- benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) ve insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere planlandı. Gestasyon yaşı 38-41 hafta olan 30 miyadında doğan bebeğin 11'i FDA, 19'u NDA olarak değerlendirildi. Doğumu izleyen tüm bebeklerden alınan venöz kan örneğinde, insülin, IGF-I, IGF-II ve IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı. IGF-I düzeyi FDA grubunda anlamlı yüksek ($p<0.05$) iken, IGF-II, IGFBP-3 ve insülin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bu çalışma ile, IGF-I'in doğum kilosu ile ilişkili olduğu, insülin ve IGF-II'nin olasılıkla son dönem fetal kilo alımında etkin olmadığı sonucuna varıldı. Ayrıca, FDA bebeklerde IGF-I düzeyinin yüksek olmasına karşın, IGFBP-3 düzeyinin yüksek bulunmaması IGF-I'in fetal yaşamda etkilerinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu şeklindeki görüşleri desteklediği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Doğum kilosu, İnsülin, İnsülin- benzeri büyüme faktörü-I, İnsülin-benzeri büyüme faktörü-II ve insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3

T Klin Pediatri 1998, 7:182-185

Summary

This study was planned to investigate the relation between birthweight and insulin, insulin like growth factor-I (IGF-I), insulin like growth factor-II (IGF-II), insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), all which are thought to have roles in foetal growth, in appropriate (AGA)- and large (LGA) - for- gestational age newborns. Eleven and 19 of 30 term newborns whose gestational ages were 38-41 weeks were LGA and AGA, respectively. Insulin, IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 levels were studied in venous blood samples drawn from all cases following birth. Mean IGF-I level in LGA group was significantly higher than that in AGA group ($p<0.05$). There was no significant difference between two groups with respect to insulin, IGF-II and IGFBP-3 levels ($p>0.05$).

In conclusion, IGF-I was related to birth weight. Insulin and IGF-II possibly had no effect in foetal weight gain in last period. Although IGF-I level in LGA group was increased, the finding that IGFBP-3 was not high was thought to support the general concept that the effects of IGF-I in foetal period were independent of growth hormone.

Key Words: Birthweight, Insulin, Insulin like growth factor-I (IGF-I), Insulin like growth factor- II (IGF-II), Insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3)

T Klin J Pediatr 1998, 7:182-185

Geliş Tarihi: 25.03.1998

Yazıpma Adresi: Dr.Serap SEMİZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Pediatrik Endokrinoloji BD
ANTALYA

Fetal büyüme ve kilo alımının düzenlenmesinde insülin, insülin- benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), insülin-benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) önemli rol oynamaktadır (1,2). İnsülin, fetal pankreatik beta hücreleri tarafından gestasyonun

ikinci yarısında salgılanmaya başlar ve somatik büyüme üzerine direkt anabolik veya fetal IGF-I konsantrasyonunun düzenlenmesi yolu ile etki gösterir (2).

IGF-I ve IGF-II yapısal olarak proinsülin benzeri polipeptidlerdir ve tüm fetal organlarda olasılıkla otokrin ve parakrin etki ile hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü uyarıcılarıdır (1). IGF'ler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki Tip 1 ve Tip 2 reseptörler aracılığı ile gerçekleştirmektedir (3). Tip 1 reseptörler aynı zamanda yüksek konsantrasyonlarda insülin bağlar (4).

IGF-I ve IGF-II dolaşımında spesifik bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. Erken fetal yaşamda en önemli insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP), IGFBP-1 ve IGFBP-2 iken (5), 30.gestasyon haftasından sonra IGFBP-3 daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (6). IGFBP-3, IGF-I ve IGF-II' nin molar toplamını gösteren, beslenme durumundan etkilenmeyen, üçlü kompleks oluşturması nedeni ile yarı ömrü uzun olan ve büyüme hormonu (GH) bağımlı bir IGFBP'dir (7). Doğum kilosu ile insülin, IGF-I, IGF-II, IGFBP'ler arasındaki ilişkiyi araştıran değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (8-12). Çalışmalardaki bu tartışmalı sonuçlar, konunun hala tamamen aydınlanmamış olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmayı gestasyonel yaşlarına göre doğum ağırlıkları uygun ve fazla olan zamanında doğan bebeklerde doğum kilosu ile insülin, IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere planladık.

Gereç ve Yöntem

Kadın doğum kliniğinde zamanında doğan (38-41 haftalık) 30 yenidoğan çalışmaya alındı. Doğum ağırlıkları Lubchenco'nun (13) klasik doğum ağırlığı kartları kullanılarak değerlendirildi. Doğum ağırlığı 90. persantil üzerinde olanlar FDA (gestasyon yaşına göre iri), 10-90. persantilde olanlar NDA (gestasyon yaşına göre uygun ağırlık) olarak belirlendi. Olguların 19'u NDA, 11'i FDA grubunda yer aldı. Diyabetik anne bebekleri, çoğul gebelikten doğanlar, malformasyonlu bebekler

çalışma kapsamına alınmadı. Doğum odasında fizik inceleme ve antropometrik değerlendirmeleri yapılan tüm bebeklerden doğumdan sonra en geç 1 saat içinde venöz kan örneği alındı. Tüm olgulardan alınan kan örneğinde glukoz, insülin, IGF-I, IGF-II ve IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı.

İnsülin düzeyi enzimatik "immunoassay" yöntemi ile (Boehringer Mannheim S 300 cihazında), glukoz otoanalizörde (Hitachi 911 cihazında), IGF-I "radioisotopic" yöntem ile (IGF-I IRMA 100 T Kit), IGF-II "immunoradiometric" yöntem ile (IRMA DSL 5600), IGFBP-3 "radioimmunoassay" yöntemi ile (Nicholes) çalışıldı. İnsülin/glukoz düzeyi değerlendirildi ve oran 0.3' ün altında olduğunda hiperinsülinemi dışlandı. Her iki gruptaki veriler, ortalama ve standart deviasyon olarak belirlendi. Ortalamalar arasındaki farkın önemi "student t" testi ile araştırıldı. Farkın 0.05'den küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

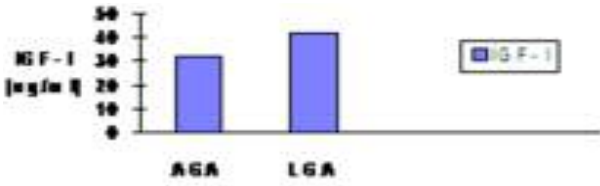
Olguların klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan iki grubun ortalama gestasyon yaşları benzer iken ($p>0.05$), doğum kiloları istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p<0.001$). Olguların hiçbirisinde hiperinsülinemi saptanmadı ve ortalama insülin/glukoz oranı iki grupta farksız bulundu ($p>0.05$). FDA grubunda ortalama IGF-I düzeyleri NDA gruba göre yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 1). IGF-II ve IGFBP-3 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Her iki grubun klinik ve laboratuvar verileri

Grup	NDA	FDA
Hasta sayısı (K/E)	19 (12/7)	11 (4/7)
Gestasyon yaşı (hafta)	38.53± 1.17	39.18±1.08
Doğum kilosu (gr)	3152.63± 282.82*	4030.91±305.39
İnsülin (µU/ml)	4.24±3.32	4.25±3.06
İnsülin / Glukoz	0.13±0.19	0.09±0.05
IGF-I (ng/ml)	32.30±15.79**	42.03±11.7
IGF-II (ng/ml)	372.85±85.60	378.03±70.43
IGFBP-3 (µg/ml)	1.06±0.30	0.99±0.26

* $p<0.001$, ** $p<0.05$



Pekil 1. Grupların ortalama IGF-I düzeyleri ($p < 0.05$).

Tartışma ve Sonuç

İnsülinin fetal yaşamda önemli bir anabolik hormon olduğu tavşan ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14-15). Fetal insülin ve doğum kilosu arasında doğrusal ilişki, Metzger ve Brachet (16) tarafından rapor edilmiştir. Varhaege ve ark (11), C-peptid konsantrasyonlarının, doğum kilosu ile pozitif, gestasyon yaşı ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hiçbir olguda hiperinsülinemi saptanmadı ve FDA bebeklerde insülin/glikoz oranı, NDA olguların insülin/glukoz oranlarından farksızdı. Bu nedenle çalışma grubumuzdaki FDA bebeklerdeki fetal kilo alımına hiperinsülineminin katkıda bulunmadığı düşünüldü. NDA bebekler ile karşılaştırıldığında, FDA bebeklerde daha yüksek konsantrasyonlarda serum IGF-I düzeyi saptandı. Bu bulgu, aksini iddia eden bir çalışma hariç (10), doğum kilosu ile kordon kanı IGF-I konsantrasyonları arasındaki doğrusal ilişkiyi gösteren çalışmalar ile uyumluluk göstermekte idi (8,11,17,18).

IGF-I ve -II'nin embriyonik büyümede, IGF-I'in fetal ve perinatal büyümede rolü olduğu raporlanmıştır (19). IGF-II'nin fetal yaşamın erken döneminde dominant büyüme faktörü olduğu, 20-22. gestasyon haftasında IGF-II/IGF-I oranının en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda, IGF-I'in aksine IGF-II düzeyleri açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Bu sonuç, fetusun nutrisyonel destek için plasenta ve anne ile ilişkide olduğu geç dönemdeki fetal büyümeden, daha çok IGF-I'in sorumlu olduğu gerçeğine uygundur. Verhaeghe ve ark. (11) IGF-I, IGF-II ve C-peptid düzeylerinin doğum kilosu ile korelasyon gösterdiğini, en iyi korelasyonun IGF-I ile olduğunu, ayrıca 3.trimesterde C-peptid konsantrasyonlarının artmadığını rapor etmişlerdir. Bu konudaki çalışmaların çoğunda, IGF-I'in fetal kilo

alımı üzerine etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmektedir.

IGFBP profili fetusta postnatal döneme göre farklılık göstermektedir. IGFBP-1 ve IGFBP-2 fetal yaşamda yüksek, doğumdan sonra düşük konsantrasyonlarda saptanmıştır (20). IGFBP-3, 28. gestasyon haftasından sonra yükselmekte ve 30. gestasyon haftasından sonra IGFBP'lerin esasını oluşturmaktadır ve büyüme hormonu bağımlıdır (6). Fetal yaşamda yüksek GH konsantrasyonlarına karşın, GH ve fetal büyüklük arasında korelasyon olmadığını iddia eden çalışmalar bulunmaktadır (21,22). Bunun yanında, konjenital GH eksikliği olan olgularda doğum boyunun kısa olmasına karşın, doğum kilosunun normale yakın olduğu bildirilmektedir (23). Fetusda karaciğer dışında GH reseptörlerinin bulunmadığını bildiren bir çalışma yanında (24), bazı araştırmacılar tarafından sinir sistemi, mezengium ve büyüme plağında GH reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (25). Fetal yaşamda düşük GH bağlanma aktivitesinin, yüksek GH düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (8). Bununla beraber fetal yaşamda GH'nin etkileri ve IGF-I ile ilişkisi halen tamamen açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda IGFBP-3 düzeyinin her iki grupta farksız olduğu gözlemlendi. FDA bebeklerde IGF-I düzeyinin yüksek olmasına karşın, IGFBP-3 düzeyinin yüksek bulunmaması IGF-I'in fetal yaşamdaki etkilerinin büyüme hormonuna bağımlı olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışma, fetal kilo alımı üzerinde IGF-I'in etkili olduğunu, IGF-II ve insülinin fetal kilo alımı üzerine etkileri olsa dahi, olasılıkla bu etkili düzeylerin terme dek azalmış olabileceğini düşündürmektedir. IGFBP-3 düzeyinin FDA bebeklerde yüksek bulunmaması, IGF-I'in fetal yaşamda etkilerinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu görüşünü destekler görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. D'Ercole AJ. The insulin like growth factors and fetal growth. In: Spencer EM, ed. Modern concepts of insulin like growth factors. New York: Elsevier, 1991: 9-23.
2. Hill DJ, Milner RDG. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 1985; 19: 879-86.
3. Rechler MM, Nissley SP. The nature and regulation of the receptors for insulin like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1985; 47: 425-42.

4. Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang-Feng T, Tsubokawa M, Collins C, et al. Insulin like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggest structural determinants that define functional specificity. *EMBO* 1986; 5: 2503-12.
5. Crystal RA, Giudica LC. Insulin like growth factor binding protein profiles in human fetal cord sera: ontogeny during gestation and differences in newborns with IUGR and FGA newborns. In: Spencer EM, ed. *Modern concepts of insulin like growth factors*. New York: Elsevier, 1991: 395-408.
6. D'Ercole AJ, Wilson DF, Underwood LE. Changes in the circulating form of serum somatomedin C during fetal life. *J Clin Endoc Metab* 1980; 51: 674-6.
7. Rosenfeld RG, Gargosky SE. Assays for insulin like growth factors and their binding proteins: Practicalities and pitfalls. *J Pediatr* 1996; 128:52-7.
8. Lassare C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin like growth factors and insulin like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterin growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219-25.
9. Takeda Y, Iwashita M. Role of growth factors on fetal growth and maturation. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22: 134-41.
10. Wang HS, Lim J, English J, Irvine L, Chard T. The concentrations of insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding protein 1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991; 129: 459-64.
11. Verhaeghe J, Van Bree R, Herc EV, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptid, insulin- like growth factors 1 and 2, and insulin like growth factor-binding protein 1 in umbilical cord serum: Correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 89-97.
12. Wang HS, Chard T. The role of insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding protein 1 in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-9.
13. Lubchenco LC, Hansman C, and Boyd E. Classification of newborns-based on maturity and intrauterine growth. *Pediatr* 1966: 37;403.
14. Fletcher JM, Falconer J, Basset JM. The relationship of body and placental weight to plasma levels of insulin and other hormones during development of fetal rabbits. *Diabetologia* 1982; 23: 124-8.
15. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin dependent mothers. *Pediatrics* 1989; 83: 1029-34.
16. Metzger P, Brachet E. The rabbit in the last third of gestation: data concerning whole fetus, its diaphragm and brown adipose tissue. *Biol Neonate* 1978; 33: 297-303.
17. Bennett A, Darrell MV, Liu F, Nagashma R, Rosenfeld R, Hintz RL. Levels of Insulin Like Growth Factors I and II in Human Cord Blood. *J Clin Endoc Metab* 1983; 57: 609-12.
18. Ashton IK, Zapf J, Einschenk I, MacKenzie IZ. Insulin-like growth factors 1 (IGF) and 2 in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 558-63.
19. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73-82.
20. Hardouin S, Gournelen M, Noguez P. Molecular forms of serum insulin like growth factor(IGF)-binding proteins in man: relationship with growth hormone and IGFs and physiological significance. *J Clin Endoc Metab* 1989; 69: 1291-1301.
21. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Righetti F, Danoti S, Mandini M. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, insuline and C- peptide during human fetal life; in- utero study. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 187-90.
22. Grunt JA, Reynolds DW. Insulin blood sugar and growth hormon levels in anencephalic infant before and after intravenous administration of glucose. *Pediatrics* 1970; 76: 112-6.
23. Gluckman PD. Growth hormone deficiency diagnosed and treated in the first 2 years of life: evidence of the role of growth hormone in human perinatal growth. In: Ranke MB, Gunnarsson R(eds). *Progress in growth hormone therapy- 5 years of KIGS*. Mannheim: J&J Verlag, 1994: 88-96.
24. Hill DJ, Freeman M, Strain AJ, Handwerger S, Milner RDG. Placental lactogen and growth hormone receptors in human fetal tissues; relationship to fetal plasma human placental lactogen concentrations and fetal growth. *J Clin Endoc Metab* 1988; 66: 1283-90.
25. Issakson OGP, Lindahl A, Isgaard J, Nilsson A, Tornell J, Carlsson. Dual regulation of cartilage growth. In: Spencer EM, ed. *Modern concepts of insulin like growth factors*. New York: Elsevier, 1991: 121-8.